

文章编号: 1672-3384 (2010) -01-0019-04

狼疮肾炎的诊断治疗进展

【作者】 程永静 黄慈波
卫生部北京医院风湿免疫科 (北京 100730)

【摘要】 狼疮肾炎 (LN) 可作为系统性红斑狼疮的单独临床表现, 也可多系统受累的一部分, 主要为局部或弥漫性肾小球增生性病变。近年来, 随着对 LN 致病因素研究的深入, 其治疗策略已取得了可观的新经验, LN 的生存率较前已显著提高, 新的生物制剂和干细胞等新的治疗手段给重症难治性 LN 患者带来了新的希望。本文介绍了 2009 年美国风湿病学会修订的狼疮性肾炎分类标准, 并综述了其治疗方案及原则。

【关键词】 狼疮性肾炎; 诊断标准; 生物制剂; 血液净化; 干细胞移植

【中图分类号】 R593.242 【文献标识码】 A

狼疮肾炎 (LN) 可作为系统性红斑狼疮 (SLE) 的单独临床表现, 也可多系统受累的一部分, 主要为局部或弥漫性肾小球增生性病变。系统性红斑狼疮患者 25% ~ 50% 在临床早期就有肾脏功能的异常, 而晚期患者可达 60%^[1]。LN 的严重程度不同, 可表现为血尿, 蛋白尿, 肾脏损害后肌酐上升, 部分患者可进展为终末期肾脏疾病 (ESRD)。近年来, 随着对 LN 致病因素研究的深入, 其治疗策略已取得了可观的进步, LN 的生存率较前显著提高, 现将目前 LN 病理分型及治疗的现状综述如下。

1 诊断标准

目前普遍采用美国风湿病学会 (ACR) 1997 年修订的 SLE 分类标准 (见表 1)。

SLE 分类标准的 11 项中, 符合 4 项或 4 项以上者, 在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后, 可诊断 SLE。其敏感性和特异性均较高, 分别为 95% 和 85%。需强调指出的是患者病情的初始或许不具备分类标准中的 4 条。随着病情的进展而有 4 条以上的项目。11 条分类标准中, 免疫学异常和高滴度抗核抗体更具有诊断意义。一旦患者免疫学异常, 即便临床诊断不够条件, 也应密切随访, 以便尽早做出诊断和及早治疗。

2009 年 ACR 会议上系统性狼疮国际合作组 (SLICC) 对于 ACR-SLE 分类标准提出修订。

表 1 美国风湿病学会 1997 年修订的 SLE 分类标准

(1) 颊部红斑	固定红斑, 扁平或高起, 在两颧突出部位
(2) 盘状红斑	片状高起于皮肤的红斑, 粘附有角质脱屑和毛囊栓; 陈旧病变可发生萎缩性瘢痕
(3) 光过敏	对日光有明显的反应, 引起皮疹, 从病史中得知或医生观察到
(4) 口腔溃疡	经医生观察到的口腔或鼻咽部溃疡, 一般为无痛性
(5) 关节炎	非侵蚀性关节炎, 累及 2 个或更多的外周关节, 有压痛, 肿胀或积液
(6) 浆膜炎	胸膜炎或心包炎
(7) 肾脏病变	24h 尿蛋白 > 0.5g 或 ++, 或管型 (红细胞、血红蛋白、颗粒或混合管型)
(8) 神经病变	癫痫发作或精神病, 除外药物或已知的代谢紊乱
(9) 血液学病变	溶血性贫血, 或白细胞减少, 或淋巴细胞减少, 或血小板减少
(10) 免疫学异常	抗 ds-DNA 抗体阳性, 或抗 Sm 抗体阳性, 或抗磷脂抗体阳性 (后者包括抗心磷脂抗体, 或狼疮抗凝物阳性, 或至少持续 6 个月的梅毒血清试验假阳性三者之一)
(11) 抗核抗体	在任何时候和未用药物诱发“药物性狼疮”的情况下, 抗核抗体滴度异常

临床标准: ①急性或亚急性皮肤狼疮表现; ②慢性皮肤狼疮表现; ③口腔或鼻咽部溃疡; ④非癩

痕性秃发;⑤炎性滑膜炎,并可观察到2个或更多的外周关节有肿胀或压痛,伴有晨僵;⑥浆膜炎;⑦肾脏病变:24h尿蛋白 $>0.5\text{g}$ 或出现红细胞管形;⑧神经病变:癫痫发作或精神病,多发性单神经炎,脊髓炎,外周或脑神经病变,脑炎;⑨溶血性贫血;⑩白细胞减少(至少1次细胞计数 $<4000\cdot\text{mm}^{-3}$)或淋巴细胞减少(至少1次细胞计数 $<1000\cdot\text{mm}^{-3}$);或血小板减少症(至少1次细胞计数 $<100\,000\cdot\text{mm}^{-3}$)。

免疫学标准:①ANA滴度高于实验室参照标准(LRR);②抗-dsDNA抗体滴度高于LRR(除ELISA法测:需2次高于LRR);③抗-Sm抗体阳性;抗磷脂抗体:④狼疮抗凝物阳性/梅毒血清试验假阳性/抗心磷脂抗体是正常水平的2倍以上或抗b2糖蛋白1中度以上滴度升高);⑤补体减低:C3/C4/CH50;⑥有溶血性贫血但Coombs试验阴性

确诊条件:①肾脏病理证实为LN并伴有ANA或抗-dsDNA抗体阳性;②以上临床及免疫指标中有4条以上标准符合(其中至少包含1个临床指标和1个免疫学指标)。该标准敏感性为94%,特异性为92%。

2 病理分型

根据2003年肾脏病理学分类标准,狼疮肾炎(LN)可分为6型:微小系膜性LN(I型)、系膜增生性LN(II型)、局灶性LN(III型)、弥漫性LN(IV型)、膜性LN(V型)和晚期硬化性LN(VI型)^[2]。其中I型 $<1\%$,II型26%,III型18%,IV型38%,V型16%,VI型只占2%。III型与IV型基本病理损伤一致,均为增生性病变,但IV型较之损伤更为广泛,损伤程度也较为严重。V型LN与原发膜性肾病相类似。值得注意的是:任何LN的病理分型的指导意义均不能割裂于该系统性疾病之外。单就肾脏而言,蛋白尿、血肌酐、血压、补体、血清学等非病理学资料对于病情的评估、预后的判断和治疗方案的选择仍具有不可替代的价值。

3 LN的轻型和重型

3.1 轻症LN

此型LN病人临床表现为单纯性无症状性蛋白尿和血尿,肾外狼疮表现也较轻。肾病理改变大多数可能为正常或轻微肾小球病变,或轻度系膜增生性肾小球肾炎,或局灶性增生性肾小球肾炎。

3.2 重症LN

包括肾小球肾炎持续不缓解,急进性肾小球肾炎、肾病综合征。前者病理改变大多为在弥漫性增生性肾小球肾炎的基础上,发生广泛性新月体形成、弥漫性细胞增生、纤维素样坏死、血管栓塞、炎症细胞浸润等活动性病变,表现为急性进行性少尿,水肿,蛋白尿/血尿,低蛋白血症,贫血,肾功能进行性下降,血压增高,高血钾,代谢性酸中毒等。B超肾脏体积常增大,肾脏病理往往呈新月体肾炎,多符合LN的IV型。后者肾病理改变多为弥漫性增生性肾小球肾炎或膜性肾小球肾炎,部分可能是局灶性增生性肾小球肾炎。

4 治疗方案及原则

SLE目前还没有根治的办法,制定治疗方案一定要个体化、合理、有效、可行。恰当的治疗可以使大多数患者达到病情的完全缓解并改善预后。每个LN患者如无禁忌证都主张做肾活检,以供制定治疗方案,判定预后、疗效观察时参考。强调早期诊断和早期治疗,以避免或延缓不可逆的组织脏器的病理损害。肾脏病理改变是LN个体化治疗方案制定的主要依据。激素和免疫抑制药联合可有效阻止终末期肾病进展。

4.1 宣传教育

对患者进行宣教,使患者正确认识疾病,消除恐惧心理,避免过度疲劳,自我认识疾病活动的征象,明白规律用药的意义,配合治疗、遵从医嘱,定期随诊。有光过敏反应者应避免过多的紫外光暴露,使用防紫外线用品

4.2 轻症LN治疗

一般应用非甾体抗炎药、抗疟药、雷公藤总苷等即可。如临床狼疮活动性指数高,蛋白尿和(或)血尿较多,则考虑加用中小剂量激素,如病情仍未得到缓解,甚至恶化,则应加大激素量,甚至合用环磷酰胺。病情缓解后,要定期观察疾病的活动性,调整药量,以防复发。

4.3 重症 LN 治疗

重症治疗分为诱导治疗和维持治疗。诱导治疗是活动期 SLE 患者经过强化治疗达到有效的、持续的临床反应的治疗诱导治疗的时间一般应至少 3 个月,可延长至 6 个月甚至更长(取决于疾病严重程度),6 个月无效患者需考虑强化治疗。维持治疗是经过强化治疗达到部分/完全缓解后以抑制疾病活动的治疗^[5]。

增生性肾炎常用诱导方案有大或超大剂量激素联合环磷酰胺或硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯胶囊。维持期小剂量硫唑嘌呤或环孢素或环磷酰胺或吗替麦考酚酯胶囊或雷公藤总苷。研究显示联合应用环磷酰胺($0.5 \sim 1.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$)和甲泼尼龙静脉冲击治疗是诱导 IV 型 LN 患者缓解的最佳方案,吗替麦考酚酯作为诱导治疗其有效性也已得到验证^[4]。国外研究建议吗替麦考酚酯可以治疗肾功能相对较好,病理提示低风险(如:新月体 <25% 及无间质纤维化),预后较好的中度或程度较轻的重症增生性 LN^[5]。欧洲抗风湿病联盟推荐应用吗替麦考酚酯作为诱导治疗药物时应密切观测病人病情变化;如果 6 个月内未达到显著效果(表现为血肌酐上升和尿蛋白减少至每天 1g 以下)应考虑强化治疗措施,此药在治疗重症 LN 中仍不能替代环磷酰胺 + 糖皮质激素^[4]。糖皮质激素诱导后通常使用最低有效量的激素加用免疫抑制药进行口服维持治疗。此类免疫抑制药包括环磷酰胺、环孢素、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、来氟米特、雷公藤总苷等。

膜性 LN 临床表现主要为肾病综合征,大量蛋白尿,目前尚无标准化治疗方案。国外研究结果显示,泼尼松联合静脉注射环磷酰胺或环孢素,较单

独服用泼尼松,能更加有效地减少尿蛋白,且静脉滴注环磷酰胺所诱导的缓解更为持久^[6]。另一项结果显示在重症持续性大量蛋白尿的患者中(其中 12 例病理活检证实为 V 型 LN)使用吗替麦考酚酯治疗 18 个月(每天 $1.5 \sim 3.5 \text{ g}$),治疗 8 个月后所有患者蛋白尿水平降低 50%,治疗 12 个月后 55% 患者病情完全缓解,提示吗替麦考酚酯应用可能是膜性 LN 的有效治疗手段^[7]。他克莫司是一种大分子肽,免疫抑制作用为环孢素的 10 ~ 100 倍,2007 年的一项研究显示使用他克莫司治疗能够显著减少蛋白尿,提高血清白蛋白水平^[8]。

肾脏病理活检有助于判断疾病活动性,推断预后,治疗后的二次活检可以判断治疗反应,有助于治疗方案的调整及评估病情预后。然而,病理活检为有风险性的有创损伤,并且价格相对昂贵,对于大多数中国患者来说并不实用。目前支持应用尿液成分分析(红细胞、白细胞、管形)、蛋白尿含量的改变、肌酐、抗 dsDNA 滴度及 C3 水平均有助于评判治疗,判断预后。

需要强调的是,治疗 LN 还应包括并发症的治疗,如高血压、糖尿病、高脂血症等。膜性肾病患者治疗同时可加用血管紧张素可有效减少尿蛋白含量,保护肾功能。此外,当膜性病变与增生性病变同时存在时以治疗增生性病变为主。

4.4 终末期肾炎(ESRD)的治疗方法

严重进展性损害的患者应避免使用过多免疫抑制药以减低药物诱导的肾毒性损害。目前 ESRD 的治疗多为透析或肾移植,两个回顾性的研究显示肾移植的生存率要优于透析^[9]。但有抗磷脂综合征的患者血栓栓塞事件的发生率高,进行移植后死亡率很高^[10]。

5 生物制剂的使用现状

SLE 患者 B 细胞通过细胞表面的抗 DNA 抗体(DNA Ig)捕捉循环体系中的 DNA 结合蛋白,抗原抗体复合物被内吞后水解为多肽,提呈给特异性辅助性 T 细胞,在协同刺激的分子配合下,B 细胞被

激活。另外,T细胞分泌多种细胞因子(IL-2,IL-10,IFN- α 等),INF- α 等细胞因子可促进循环中单核细胞成熟,树突状细胞提呈被自身抗原所封闭的凋亡介质,将它提呈给辅助性T细胞,巨噬细胞通过清除凋亡小体使SLE患者损伤加重^[11]。结合以上发生机制,阻断B、T细胞活化以及细胞因子的作用,可治疗SLE。常用制剂包括:抗CD20单抗(美罗华)、LJP394、CTLA4-Ig、抗-CD40L、抗CD22单抗、Blys相关生物制剂、抗IL-10单抗等。

6 其他治疗策略

6.1 干细胞移植

对于标准免疫抑制疗法难以控制且存在器官或危及生命的内脏受累SLE患者,接受造血干细胞移植(HSCT)治疗后,大部分难治性LN可以减轻疾病的活动,改善血清标志物,稳定或逆转器官功能的恶化^[12]。异基因间充质干细胞移植治疗LN也取得了较好的效果^[13]。显示干细胞移植可能是治疗难治性LN的有效手段。

6.2 血液净化(血浆置换和免疫吸附)治疗

联合血浆置换或血液净化治疗及常规治疗可有效改善肾脏预后。国外研究建议血浆置换治疗和免疫吸附治疗可应用于常规治疗(包括环磷酰胺、糖皮质激素、硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯)效果不佳的难治性LN或者严重的LN患者^[14]。

LN治疗的最终目标是防止LN的复发,保护肾功能,尽可能减少并发症,促进患者的康复。对LN的早期诊断、早期药物治疗是缓解症状和控制疾病进程的关键,重症LN的诱导治疗应力争达到完全缓解,维持治疗要教育患者长期坚持用药。激素和免疫抑制药联合可有效阻止终末期肾病进展。随着对疾病发病机制研究的深入,新的生物制剂和干细胞治疗等新的治疗手段给重症难治性LN患者带来了新的希望。

【参考文献】

[1] Cameron J. Lupus nephritis[J]. J Am Soc Nephrol,1999,10:413-424.

- [2] Weening J, D'Agati V, Schwartz M, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited[J]. Kidney Int,2004,65:521-530.
- [3] Gordon C, Jayne D, Pusey C, et al. European consensus statement on the terminology used in the management of lupus glomerulonephritis[J]. Lupus,2009,18:257-263.
- [4] Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics[J]. Ann Rheum Dis,2008,67:195-205.
- [5] Boumpas D, Sidiropoulos P, Bertsias G. Optimum therapeutic approaches for lupus nephritis: what therapy and for whom? [J]. Nat Clin Pract Rheumatol,2005,1:22-30.
- [6] Austin H. Lupus membranous nephropathy: controlled trial of prednisone, pulse cyclophosphamide and cyclosporine A[J]. J Am Soc Nephrol,2004,15:54A.
- [7] Borba E, Guedes L, Christmann R, et al. Mycophenolate mofetil is effective in reducing lupus glomerulonephritis proteinuria [J]. Rheumatol Int,2006,26:1078-1083.
- [8] Tse K, Lam M, Tang S, et al. A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibition or blockade [J]. Lupus,2007,16:46-51.
- [9] McDonald S, Russ G. Survival of recipients of cadaveric kidney transplants compared with those receiving dialysis treatment in Australia and New Zealand [J]. Nephrol Dial Transplant,2002,17:2212-2219.
- [10] Moroni G, Tantarini F, Ponticelli C. Renal replacement therapy in lupus nephritis[J]. J Nephrol,2003,16:787-791.
- [11] Herrmann M, Voll R, Kalden J. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Immunol Today,2000,21:424-426.
- [12] Jayne D, Passweg J, Marmont A, et al. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus [J]. Lupus,2004,13:168-176.
- [13] Sun L, Akiyama K, Zhang H, et al. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans[J]. Stem Cells,2009,27:1421-1432.
- [14] Pagnoux C, Korach J, Guillevin L. Indications for plasma exchange in systemic lupus erythematosus in 2005 [J]. Lupus,2005,14:871-877.